

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken der
Justus Liebig-Universität
Gießen

Direktoren: Prof. Dr. H.-J. Dengler, Prof. Dr. H.-A. Kühn,
Prof. Dr. H.-G. Lasch

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS BLUTAMMONIAK BEI CHRONISCHEM
COR PULMONALE

Inaugural Dissertation
zur Erlangung des
Doktorgrades der
Medizinischen Fakultät
der
Justus Liebig-Universität
Gießen
1970

vorgelegt von
Wolfgang Aurin
aus
Aussig

Gießen 1970
1970

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken der
Justus Liebig-Universität
Gießen

Direktoren: Prof. Dr. H.-J. Dengler, Prof. Dr. H.-A. Kühn,
Prof. Dr. H.-G. Lasch

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS BLUTAMMONIAK BEI CHRONISCHEM
COR PULMONALE

Inaugural Dissertation
zur Erlangung des
Doktorgrades der
Medizinischen Fakultät
der
Justus Liebig-Universität
Gießen

vorgelegt von
Wolfgang Aurin
aus
Aussig



INHALT

1. Einleitung

- 1.1. Zielsetzung
- 1.2. Aufgabenstellung
- 1.3. Methodik

2. Grundlagen

- 2.1. Grundlagen der Chemie
- 2.2. Grundlagen der Physik
- 2.3. Grundlagen der Biologie
- 2.4. Grundlagen der Medizin

3. Ergebnisse

- 3.1. Ergebnisse der Chemie
- 3.2. Ergebnisse der Physik
- 3.3. Ergebnisse der Biologie
- 3.4. Ergebnisse der Medizin

4. Diskussion

- 4.1. Diskussion der Ergebnisse
- 4.2. Diskussion der Methoden
- 4.3. Diskussion der Ergebnisse
- 4.4. Diskussion der Methoden

5. Zusammenfassung

- 5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse
- 5.2. Zusammenfassung der Methoden
- 5.3. Zusammenfassung der Ergebnisse
- 5.4. Zusammenfassung der Methoden

Dekan: Prof. Dr. E. Habermann
Referent: Priv. Doz. Dr. H. Löhner
Korreferent: Prof. Dr. L. Róka



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545915_0010

Gliederung

Einleitung: I) Physiologische Ammoniakbildung im menschlichen Organismus

- 1) in der Körperzelle
- 2) in der Niere
- 3) im Intestinaltrakt

II) Entgiftungsmechanismen für Ammoniak

- 1) in der Leber
- 2) in der Niere
- 3) in der Lunge
- 4) in den peripheren Organen

III) Fragestellung

- 1) Ammoniakwerte bei chron. Cor pulmonale
- 2) Ursache der Hyperammonämie bei chron. Cor pulmonale

A) Methodik: I) Patienten

II) Untersuchungen zur Funktionsprüfung

- 1) der Leber
- 2) der Niere
- 3) der Lunge

III) Arbeitsbelastung

IV) Ammoniakbestimmung

B) Ergebnisse: I) Ammoniakwerte bei Patienten mit chron. Cor pulmonale

II) Ergebnisse der Untersuchungen

- 1) der Leber
- 2) der Niere
- 3) der Lunge

III) Ammoniakwerte nach Arbeitsbelastung

- 1) bei Patienten mit chron. Cor pulmonale
- 2) bei Normalpersonen

C) Diskussion: 1) Mögliche Störungen im Ammoniakstoffwechsel bei chron. Cor pulmonale

1) Überproduktion von Ammoniak

- a) in der Körperzelle
- b) in der Niere
- c) im Intestinaltrakt

2) Störungen der Entgiftungsmechanismen

- a) in der Lunge
- b) in der Niere
- c) in der Leber
- d) in den peripheren Organen

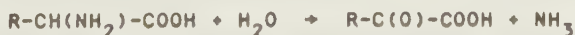
II) Ammoniakwerte unter Arbeitsbelastung

Zusammenfassung

Untersuchungen über das Blutammoniak bei chronischem Ger. Bluterguss

Die Toxizität des im Blut physikalisch gelösten Ammoniaks in höheren Konzentrationen für den menschlichen Organismus ist schon lange bekannt (2,3,6,30,47). Die Quelle des Blutammoniaks ist trotz zahlreicher Untersuchungen noch weitgehend unbekannt. Da schon die Klärung des physiologischen Ammoniakstoffwechsels, besonders in Hinsicht der Lokalisation, auf Schwierigkeiten stößt, wird es noch schwerer, eine pathologisch auftretende Hyperammonämie dem einen oder anderen Organ oder einem bestimmten Entstehungsmechanismus zuzuschreiben.

Die oxydative Desaminierung von Aminosäuren und anderen N-haltigen Substanzen in den Körperzellen bildet eine Quelle des physiologisch vorhandenen Ammoniaks im Blut (23,24,27,51). Dabei entstehen aus den Aminosäuren die entsprechenden Ketosäuren und freies Ammoniak:



Notwendig für alle Desaminierungsvorgänge sind mitochondriale Enzyme, zur oxydativen Desaminierung z. B. des Glutamats die Glutamat-Dehydrogenase.

Eine quantitative Erfassung des *in vivo* in den Körperzellen aus dem Abbau der stickstoffhaltigen Substanzen gebildeten Ammoniaks ist nicht möglich; es kann nur angenommen werden, daß die Menge gegenüber anderen Ent-

stehungsarten gering ist.

Nash u. Benedikt (33) haben 1921 in Tierversuchen gezeigt, daß die Ammoniakkonzentration in der *V.renalis* höher ist als in der *A.renalis*. McDermott, Adams u. Riddell (30) konnten das gleiche beim Menschen nachweisen. Sicher ist also eine Beteiligung der Niere an der Ammoniakbildung.

Der Reichtum der Niere an Glutamat-DH ist bekannt. Krebs (23) hat einen lebhaften Aminosäureabbau in der Niere festgestellt. Die oxydative Desaminierung der Aminosäuren als der einzige Ammoniakbildner in der Niere scheint aber zweifelhaft, da der größte Teil dieses freien Ammoniaks im Rahmen der Regulierung des Säure-Basen-Haushaltes im Urin ausgeschieden (23) und nicht an das Blut abgegeben wird (30).

Die bakterielle Zersetzung der Nahrungsproteine durch fast alle Bakterienspezies im Magen-Darm-Kanal, der bakterielle Abbau des in den Verdauungstrakt diffundierenden Blutharnstoffs und die Desaminierung von Aminosäuren durch körpereigene Fermente im Intestinaltrakt (20,30,54) machen die bedeutendste Menge des im Blut auftretenden freien Ammoniaks aus. Die hohe Ammoniakkonzentration in der *V.portae* (30) beweist, daß der Gastrointestinaltrakt das Hauptquellgebiet des Blutammoniaks ist.

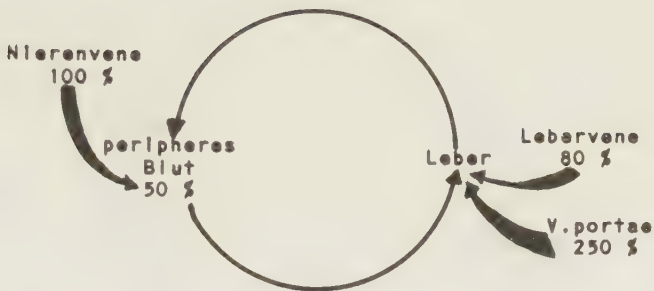


Abb. 1: Extrazelluläres Ammoniakvorkommen beim Menschen
(nach McDermott et al. (30))

McDermott et al. (30) haben ein Schema angegeben, das den Ursprungsorten des Blutammoniaks qualitativ - und auch quantitativ - gerecht wird (Abb. 1).

Die Ausscheidung oder Entgiftung des toxischen Ammoniaks im menschlichen Organismus erfolgt in der Leber, der Niere, der Lunge und den peripheren Organen.

In der Leber wird der größte Teil des im Blut gelösten Ammoniaks im Krebs-Henselait-Zyklus zu Harnstoff umgeformt (24) (Abb. 2). Krebs u. Henselait (24) stellten fest, daß in ammoniakhaltiger Lösung bewegte Leberschnitte Ammoniak aus der Lösung entfernen und daß aus 2 Teilen verbrauchten Ammoniaks 1 Teil Harnstoff entsteht.

Zahlreiche andere Untersuchungen haben inzwischen die große Bedeutung der Leber bei der Ammoniakentgiftung in

in vivo bewiesen (2,4,7,20,30,34,34a,36,40,54).

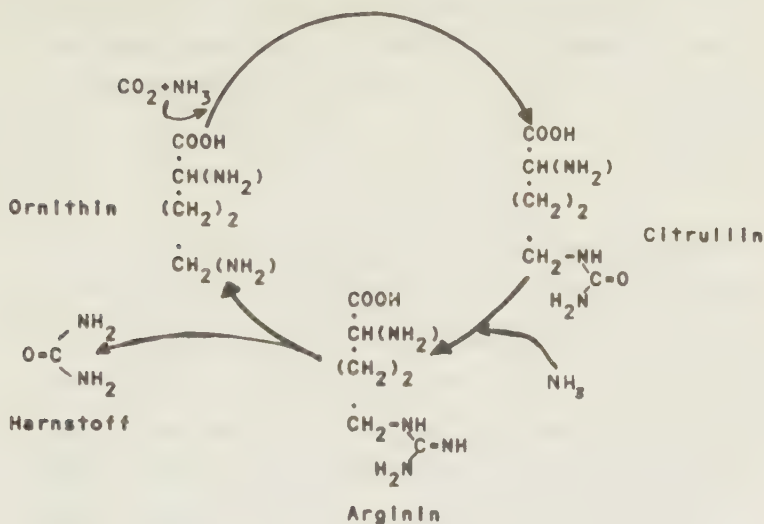


Abb. 2: Harnstoffzyklus

Die Niere scheint bei der Ausscheidung von Blutammoniak quantitativ keine Rolle zu spielen. Dafür spricht die Ammoniakkonzentration in der V.renalis, die höher ist als in der A.renalis. Da aber im Urin ein großer Teil Ammoniumionen ausgeschieden wird und bis jetzt die Herkunft dieses NH_4^+ nicht eindeutig geklärt ist, muß eine Beteiligung der Niere an der Entgiftung bzw. Exkretion des Blutammoniaks in Betracht gezogen werden.

Die Ausatemungsluft enthält freies Ammoniak und zwar entsprechend der Konzentration im Plasma (22,43),

Jedoch sind die gefundenen Mengen gering. Es fehlen genaue Vergleiche zwischen alveolärer und pulmonal-kapillärer Ammoniakspannung, so daß für die Lunge als Ammoniakausscheidungsorgan ähnlich unsichere Faktoren gelten wie für die Niere.

Bessman u. Bradley (6) konnten den Befund von Strehler, Hass u. Rupp (49) bestätigen, daß die ruhende Muskulatur beträchtliche Mengen Ammoniak aus dem Blut aufnehmen kann. Sie stellten fest, daß fast 40 % des Ammoniaks in der Muskulatur aus dem Kreislauf entfernt werden können. Während durch NaOH-Infusion bei Hunden hervorgerufener Alkalose steigt die Ammoniakkonzentration im Muskel (2), was ebenfalls für eine Ammoniakaufnahme spricht.

Stabenau, Kenneth, Warren u. Rall (47) konnten unter Alkalose ähnliche Befunden für die Ammoniakkonzentration im Gehirn feststellen. Bessman u. Bradley (6) fanden für das Gehirn eine um etwa 50 % geringere Aufnahme von Blutammoniak als für die Muskulatur.

Bekannt ist die Hyperammonämie bei Lebererkrankungen (4,7,34a,40), die besonders ausgeprägt ist im Leberausfallskoma, und bei Stauungs Herzfehlern (5), bei globaler und partieller Atmungsinsuffizienz (13,39,42), bei Acidose verschiedener Ursachen (26) und bei Muskelarbeit (1,14-17,37,44).

In dieser Arbeit soll die Blutammoniakkonzentration beim chronischen Cor pulmonale untersucht werden.

Es soll versucht werden, die Ursachen der auftretenden Hyperammonämie beim chronischen Cor pulmonale festzustellen.

Material und Methodik

Untersucht wurden 22 Patienten mit chronischem Cor pulmonale im Alter von 29 bis 76 Jahren; das durchschnittliche Alter betrug 58 Jahre.

Die Diagnose des chronischen Cor pulmonale beruhte auf dem EKG und auf dem Röntgenbefund der Thoraxorgane.

Als Ursache der Rechtsherzüberlastung lagen vor: In 17 Fällen ein Lungenemphysem, darunter 1 Patient mit zusätzlicher Lungenfibrose, in 2 Fällen eine Lungenfibrose, in 1 Fall eine massive Bronchopneumonie mit Lungenemphysem, in 1 Fall Asthma bronchiale mit Volumen pulmonum auctum und in 1 Fall ein Vitium cordis mit Zustand nach Pulmektomie rechts.

Zur Prüfung der Funktionen der einzelnen am Ammoniakstoffwechsel beteiligten Organe wurden Untersuchungen im Blut und im Urin durchgeführt, um eine durch das chronische Cor pulmonale bedingte mögliche Funktionsbeeinträchtigung von Leber, Niere und Lunge bei der Ammoniakbildung und -entgiftung festzustellen (s. auch Abb. 3).

Als Parameter einer eventuellen Leberfunktionsstörung wurden untersucht: die Serumtransaminasen bei 20 Patienten; die alkalische Phosphatase bei 18 Kranken;

die Bromsulfaleinretention (60 min.) bei 9 Patienten;
die Thymolprobe (13 Patienten); die Urobilinogenausscheidung im Urin bei 17 Kranken.

Zum Ausschluß einer Nierenfunktionsstörung wurden untersucht: Harnstoff (n=19) und Kreatinin (n=13) im Serum und die Eiweißausscheidung im Urin (n=18).

Zur Prüfung der Lungenfunktion mit ihrem Einfluß auf den Säure-Basen-Haushalt des Organismus und damit auch auf die NH_3 -Konzentration im Blut wurde der aktuelle pH-Wert des Blutes bestimmt, und die Blutgase wurden analysiert (nach der Mikromethode von Astrup) - bei 19 Patienten.

Um den Einfluß der bei Kranken mit respiratorischer Insuffizienz stark betätigten auxilliären Atemmuskulatur auf den Blutammoniakspiegel festzustellen, wurden 4 Patienten mit chronischem Cor pulmonale einer Arbeitsbelastung am Fahrradergometer ausgesetzt. Dabei zeigte sich, daß eine bestimmte Belastungsstärke und -dauer wegen der Alters- und Konstitutionsunterschiede, besonders aber wegen der sehr differierenden Dyspnoe dieser Patienten nicht eingehalten werden konnte. Da eine maximale Betätigung der Atemhilfsmuskulatur unter Belastung hervorgerufen werden sollte, wurden die Kranken individuell - entsprechend ihres Allgemeinzustandes - einer wechselnden Wattstärke und Belastungszeit ausgesetzt. Der Endpunkt der Belastung wurde daran festgestellt, daß die Patienten das Pedal des Ergometers nicht mehr durchtreten konnten.

Ähnliche Vergleichsschwierigkeiten traten bei der Belastung von 4 gesunden Versuchspersonen wegen der Unterschiede im Alter und in der Konstitution auf. Auch hier wurde der Belastungsendpunkt danach bestimmt, daß die Probanden nach individuell unterschiedlicher Belastungsstärke und -dauer das Fahrradergometerpedal nicht mehr drehen konnten.

Durch diese Art der Belastung wurde einmal erreicht, daß ein Vergleich innerhalb der Versuchsgruppen ermöglicht wurde, zum anderen konnten die Gruppen miteinander verglichen werden.

Die Ammoniakkonzentration wurde bei den unter Arbeitsbelastung gesetzten Personen direkt vor und sofort nach der Belastung im Venenblut gemessen. Gleichzeitig wurde die Blutgasanalyse und Blut-pH-Messung durchgeführt, um die Auswirkung der Belastung bei den kranken und gesunden Versuchspersonen auf den Säure-Basen-Haushalt festzustellen.

Aus den zahlreichen Verfahren zur Bestimmung des Blutammoniaks und ihren Modifikationen (8-11,31,32,45,46,52,53) wurde die Methode von Möller-Beissenhirtz (31,32) ausgewählt, die nach dem Prinzip der Berthelotschen Reaktion (52,53) arbeitet. Im Vergleich zu den anderen Verfahren hat sie die Vorteile eines geringen Schwierigkeitsgrades, eines geringen Zeitaufwandes und apparativen Aufwandes bei ausreichender Spezifität, Richtigkeit, Reproduzierbarkeit und Empfindlichkeit (25). Bei gesunden Per-

sonen fand Lauer (25) Normalwerte von Ammoniak ($\text{NH}_3\text{-N}$) im Venenblut von $58,7 \gamma\% \pm 18,0$ (s. Tab. 10, S. 14). Nüchternblut wurde ohne Stase aus einer Ellenbeugenvene entnommen, nach Vorschrift behandelt und sofort zur Bestimmung gebracht.

Ergebnisse

Die Blutammoniakwerte der Patienten mit chronischem Cor pulmonale lagen bei einem Mittelwert von $179,5 \gamma\% \text{NH}_3\text{-N}$ im Venenblut, der Streubereich betrug $\pm 31,8$. Bei den 18 männlichen Patienten wurde ein Mittelwert von

Pat.	Name	Ges.	Alter (J.)	venöser $\text{NH}_3\text{-N}$ -Gehalt ($\gamma\%$)
1	S.	m	72	200,1
2	H.	m	72	173,6
3	K.	m	68	233,4
4	F.	w	65	194,1
5	W.C.	m	67	196,4
6	M.R.	w	61	234,7
7	E.	m	31	168,9
8	K.O.	m	50	184,5
9	K.G.	m	76	161,7
10	F.A.	m	62	117,6
11	A.F.	w	65	227,4
12	J.D.	m	45	156,2
13	A.Fe.	w	45	152,5
14	A.S.	m	64	123,5
15	K.M.	m	29	167,6
16	F.W.	m	59	150,8
17	H.L.	m	58	184,1
18	O.J.	m	66	185,4 ¹⁾
19	H.M.	m	56	143,5
20	E.K.	m	59	199,8
21	B.	m	50	194,2
22	R.	m	63	200,1

Tab. 1: Venöse Blutammoniakwerte
bei Patienten mit chroni-
schem Cor pulmonale

1) Mittelwert aus 2 Bestimmungen

174,5 γ% gefunden, bei den 4 weiblichen dagegen ein Mittelwert von 202,2 γ%. Die Werte der einzelnen Patienten sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Die Standardabweichung aus den Mehrfachbestimmungen der einzelnen Blutproben lag bei 4,8 γ% (=2,7 %).

Gegenüber den Normalwerten von Lauer (25) ergab sich bei den Patienten mit chronischem Cor pulmonale eine Erhöhung des Mittelwertes auf 305 % des Normalkollektivs, wobei der niedrigste gemessene Wert von 117,6 γ% $\text{NH}_3\text{-N}$ um 22,9 γ% oberhalb des 2s-Bereichs für Normalpersonen lag (vgl. Tab. 2 mit 8 und 10).

Der Hämoglobingehalt des Blutes lag bei 13 Patienten im Normbereich, bei 2 Patienten war er erniedrigt, bei 7 vermehrt. Die Erythrozytenzahl war normal bei 6 Untersuchten, verringert bei 4. Bei 3 Patienten bestand eine Polyglobulie. Eine Erhöhung des Hämoglobingehalts des Durchschnittserythrozyten (Hb_E) fand sich bei keinem der Patienten, eine Erniedrigung konnte in 3 Fällen festgestellt werden.

Auf Grund der in Tabelle 2 aufgeführten Untersuchungen fanden sich bei 12 Patienten Befunde, die das Vorliegen einer Stauungsleber wahrscheinlich machen (Tab. 4).

Pat.	R	P	Ubg. k	w	venöser $\text{NH}_3\text{-N}(\gamma\%)$	Nach den blutchemischen Ana-
4	s	+	+	+	194,1	lysen (Tab. 2) und dem patho-
6	a	+	+	+	234,7	
14	a	+	(+)	+	123,5	logischen Ausfall der Urin-
16	s	+	+	+	150,8	
17	s	+	+	+	184,1	untersuchungen (Tab. 3) konn-
18 ₁)	a	+	(+)	+	183,5	
2)	s	+	+	+	187,3	te bei 2 Patienten eine Stau-

Tab. 3: pathologische Urinbefunde bei Pat. mit chron. Cor pulmonale.
(R=Reaktion; P=Albuminurie;
Ubg.=Urobilinogennachweis
in Kälte (k) und in Wärme

Pat.	Hb (g%)	Ery (Milli- mm ³)	Hb E (Y%)	Hk (%)	SGOT (ME)	SGPT (ME)	alk. Phosph. (ME)	Brom. (mg%) n.60'	Thy. (MLE)	Harn- stoff (mg%)	Kreat. (mg%)	Blut- pH	venöser NH ₃ -N (Y%)
1	14,1	4,33	32,6	-	6,1	4,0	189	-	0,6	48	-	7,33	200,1
2	13,7	4,23	32,4	-	25,7	28,2	214	1,01	5,5	22	-	-	173,6
3	13,8	4,68	29,5	-	13,3	6,2	126	-	-	13	-	7,29	233,4
4	16,6	5,90	27,1	62	32,0	50,0	310	0,92	2,2	84	1,25	7,46	194,1
5	13,2	4,38	30,4	-	9,1	7,1	26	-	-	30	-	7,39	196,4
6	14,2	5,18	27,5	44	7,1	5,1	168	-	2,65	-	1,0	7,425	234,7
7	13,9	4,19	33,2	43	10,8	12,5	100	0,23	2,9	38	-	7,30	168,9
8	22,0	7,04	31,3	73	15,8	12,9	134	2,10	1,45	30	0,95	7,165	184,5
9	13,2	4,57	28,9	45	7,2	5,4	155	1,28	7,2	38	1,4	7,34	161,7
10	15,2	5,10	29,9	48	11,0	4,5	89	0,57	6,0	38	0,85	7,355	117,6
11	15,8	4,85	32,7	45	8,7	6,8	234	0,12	7,6	38	0,65	7,40	227,4
12	16,9	5,11	30,6	50	10,0	8,7	68,5	-	0,8	24	1,1	7,40	156,2
13	15,4	5,04	29,7	-	5,9	4,5	93,3	-	-	25	-	7,37	152,5
14	16,0	5,4	29,7	-	7,1	6,1	116	-	-	30	-	7,32	123,5
15	16,0	5,6	32,1	-	12,4	16,8	140	-	-	28	1,1	7,40	167,6
16	16,2	5,31	30,4	48	27,5	38,0	-	0,65	3,0	30	1,1	7,45	150,8
17	15,3	4,84	31,6	45	60,5	13,9	116	-	-	44	1,35	7,54	184,1
18a	20,6	6,64	31,5	62	44,0	69,9	-	-	3,9	92	1,8	7,445	183,5
18b	17,3	5,42	31,9	56	-	-	-	-	-	23	1,0	7,345	187,3
19	13,7	4,75	28,7	45	33,3	17,8	78,9	0,16	1,4	31	1,1	7,34	143,5
20	15,9	4,84	32,8	48	63,0	54,0	111	-	-	29	0,9	7,34	199,8
21	14,9	4,78	31,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	194,2
22	18,0	5,66	31,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	200,1

Tab. 2: Blutbefunde bei Patienten mit chronischem Cor Pulmonale.

(Hb-Hämoglobingehalt; Ery-Erythrozytenzahl; Hk-Hämatokrit; alk-Phosphoralkalische Phosphatase; Brom.-Bromsulphaleinprobe; Thy.-Thymolprobe; Kreat.-Kreatinin im Serum; NH₃-N-Ammoniakstickstoff)

ungsniere nachgewiesen werden (Tab. 4).

Der Säure-Basen-Haushalt war bei 19 Bestimmungen normal; in 5 Fällen lag eine metabolische Alkalose vor, in 1 Fall eine metabolische Acidose. 7 Patienten zeigten eine respiratorische Acidose; bei 2 Patienten wurde eine respiratorische und eine metabolische Acidose festgestellt. Die Befunde des Säure-Basen-Haushaltes zeigt die Tabelle 5.

Eine Atmungsinsuffizienz lag bei 16 Patienten vor (Tab. 4).

Pat.	Stau- ungs- leber	Stau- ungs- niere	Atem- insuf- fizienz	venöser NH ₃ -N (γ%)
1	(+)	?	♠	200,1
2	+	♠	-	173,6
3	♠	♠	+	233,4
4	+	+	(+)	194,1
5	♠	♠	+	196,4
6	♠	♠	♠	234,7
7	♠	♠	(+)	160,9
8	(+)	♠	+	184,5
9	(+)	♠	+	161,7
10	(+)	♠	+	117,6
11	(+)	♠	+	227,4
12	♠	♠	♠	156,2
13	♠	♠	♠	152,5
14	♠	♠	+	123,5
15	♠	♠	♠	167,6
16	+	♠	(+)	150,8
17	(+)	♠	+	184,1
18	+	+	+	185,4 ¹⁾
19	(+)	♠	(+)	143,5
20	+	♠	+	199,8

Tab. 4: Auftreten von Stauungsleber, -niere u. Ateminsuffizienz bei Patienten mit chron. Cor pulmonale (+=vorhanden; (+)=vorhanden, leichter Befund; ♠=fehlend; ?=fraglich)

1) Mittelwert aus 2 Bestimmungen

Pat.	Blut-pH	pCO ₂ (mmHg)	Standard- bicarbonat (mEq/l)	Gesamt- CO ₂ (mEq/l)
1	7,33	39,0	20,1	21,2
3	7,29	65,0	26,5	32,2
4*	7,46	48,4	31,2	35,0
5*	7,42	50,4	30,0	33,1
7	7,30	55,2	24,0	28,2
8	7,165	57,4	17,8	21,7
9*	7,34	62,5	24,9	33,8
10	7,33	56,3	25,1	28,8
11	7,36	53,2	27,0	30,7
14	7,32	53,0	24,7	28,7
16	7,45	37,0	25,4	29,8
17*	7,54	42,0	34,3	36,3
18*	7,445	49,0	30,2	34,1
19*	7,30	51,1	22,8	23,1
20*	7,315	60,0	25,8	31,4

Tab. 5: Blutgasanalysen bei Patienten mit chronischem Cor pulmonale

Pat.	NH ₃ -N(%)		Blut-pH		Vp.	NH ₃ -N(%)		Blut-pH	
	vor	nach	vor	nach		vor	nach	vor	nach
5*	199,65	186,4	7,42	7,35	E.P.	106,4	155,5	7,325	7,29
7	172,6	157,4	7,30	7,32	J.B.	77,1	353,0	7,39	7,29
10	117,6	140,0	7,33	7,32	G.W.	81,3	103,7	7,36	7,28
12*	134,7	175,3	7,40	7,36	W.A.	109,2	167,7	7,36	7,32

Tab. 6: Venöse Blutammoniakwerte und Blut-pH* bei Patienten mit chron. Cor pulmonale vor und nach Belastung

Tab. 7: Venöse Blutammoniakwerte und Blut-pH vor und nach Belastung bei Normalpersonen

	n	M	SD
Gesamt-kollektiv	22	179,5	± 31,8
weibl. Pat.	4	202,2	± 37,5
männl. Pat.	18	174,4	± 29,2

Tab. 8: Blutammoniakwerte in % NH₃-N bei Pat. mit¹⁾ chron. Cor pulmonale

* Blutgasanalysen des Säure-Basen-Haushalts aus Kapillarblut

1) Der niedrigste in diesem Kollektiv gemessene Einzelwert lag um 32,9 % NH₃-N oberhalb des 2s-Bereiches (Text S. 10)

Die Blutammoniakwerte und der Blut-pH vor und nach Belastung auf dem Fahrradergometer bei 4 Patienten und 4 Normalpersonen sind in den Tabellen 6 und 7 aufgeführt.

Nach Belastung findet sich bei den Patienten mit chronischem Cor pulmonale keine signifikante Erhöhung des Ammoniakspiegels im Venenblut.

Bei Normalpersonen läßt sich keine sichere Signifikanz der Ammoniakspiegelerhöhung im Venenblut nach Belastung auf dem Fahrradergometer feststellen (Tab. 9).

		Blutammoniakwerte bei			
		Normalpersonen		Pat.m.chron.C.p.	
		(NH ₃ -N γ%)			
		n			
vor	Belastung	4	93,5 ± 16,6	156,1 ± 37,0	
nach		4	194,9 ± 108,9	164,7 ± 20,4	
t		=	1,8415	0,4088	
p			<0,10 >0,05	>0,30	

Tab. 9: Mittelwerte u. Standardabweichg. bei Normalpersonen u. Pat. m. chron. C.p. vor u. nach Belastung

n	M	SD	1 s	2 s
60	58,7	±18,0	40,7 - 76,7	22,7 - 94,7

Tab. 10: Blutammoniakwerte bei Normalpersonen in γ% 1)

Patienten					
mit Stauungsniere			ohne		
n	M	± 2s	n	M	± 2s
3	193,1	± 7,4	17	175,1	± 35,0

$$t = 0,8744$$

$$p > 0,20$$

Tab. 11: Mittelwerte u. SD (γ% NH₃-N) bei Cor pulm.-³Pat.mit und ohne Stauungsniere

1) Dieser der Arbeit zugrunde liegende Normalbereich wurde von Lauer (25) unter den gleichen Laboratoriumsbedingungen ermittelt, wie die Werte dieser Untersuchung.

Diskussion

Das chronische Cor pulmonale oder die zugrunde liegende Krankheit haben pathologische Auswirkungen (12,38) auf alle Organe, für die bis jetzt eine Beteiligung am Ammoniakstoffwechsel bewiesen ist, sei es auf Grund des Sauerstoffmangels im Organismus oder auf Grund

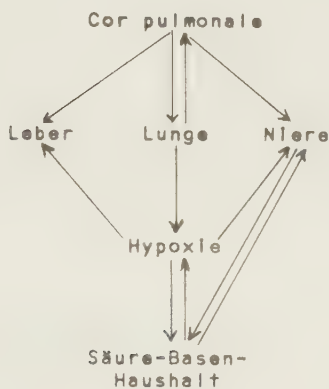


Abb. 3: Einfluß des Cor pulmonale auf die am Ammoniakstoffwechsel beteiligten Organe

der Stauungserscheinungen im Kreislauf (Abb. 3).

Die beim chronischen Cor pulmonale auftretende Hyperammonämie kann grundsätzlich verursacht werden durch:

1.) eine Überproduktion von Ammoniak

In den Ammoniak-bildenden Organen

- a) Körperzelle,
- b) Niere,
- c) Gastrointestinaltrakt

oder, isoliert oder kombiniert mit ersterem, durch:

2.) eine Störung in den zur Ammoniak-
exkretion oder -entgiftung befähigten Organen

- a) Lunge,
- b) Niere,
- c) Leber,
- d) periphere Organe

Zunächst werden die Möglichkeiten einer Überproduktion von Ammoniak im menschlichen Organismus unter den Bedingungen eines chronischen Cor pulmonale diskutiert. Wie eingangs besprochen, kommt eine vermehrte Ammoniakbildung in den Körperzellen, in der Niere und im Gastrointestinaltrakt in Frage.

Der Entstehungsmechanismus von freiem Ammoniak in den Körperzellen auf dem Wege der oxydativen Desaminierung wurde weiter vorn beschrieben. Da die entsprechenden Enzymsysteme (Glutamat-Dehydrogenase, Aminosäure-Oxydase mit Co-Fermenten) in allen Zellen des Organismus nachweisbar sind - bevorzugt in der Leber und der Niere (23), aber auch im Gehirn (3,41) und im Muskel (2,14-16,44) - müssen bei der Frage nach der Herkunft des Ammoniaks alle Zellsysteme berücksichtigt werden.

Die Aktivität der Zellen ist abhängig von der ausreichenden Versorgung mit Nährstoffen und Sauerstoff durch das Blut (23,27,41). Beim chronischen Cor pulmonale kommt es zur Stauung im Kreislauf und dadurch zu einem

Mangel an lebensnotwendigen Substanzen für die Zelle, zu einem Sauerstoffmangel und zu einer Anhäufung von funktionshemmenden Stoffwechselprodukten. Außerdem bewirkt die bei der Rechtsherzüberlastung meistens vorhandene Ateminsuffizienz (Tab. 4) ein Sauerstoffdefizit im Organismus; konsekutiv kann unter diesen Bedingungen eine Reduzierung der Zellaktivität erwartet werden mit Anhäufung der Aminosäuren, nicht aber eine Vermehrung der Abbauprodukte der Aminosäuren.

Eine Überproduktion von freiem Ammoniak auf Grund einer verstärkten oxydativen Desaminierung von Aminosäuren in den Zellen kommt danach für die Erhöhung des Blutammoniakspiegels beim chronischen Cor pulmonale nicht in Frage.

Die Niere weist eine lebhafte oxydative Desaminierung von Aminosäuren auf (23,27,29,31). Van Slyke et al. (31) haben Glutamin, Lactat u. Pitts (29) Glycin, d- und l-Alanin, l-Leucin und d- und l-Aspartat als Ammoniakquellen festgestellt, während Krebs schon 1933 nachgewiesen hat, daß der Ort der oxydativen Desaminierung in der Niere in den renalen Tubuluszellen liegt (23). Krebs (23) sah einen Mechanismus zur Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Gleichgewichtes in der Abgabe des freiwerdenden Ammoniaks teils in das Tubuluslumen, teils in die V.renalis. Die Abgabe von Ammoniak in der Niere an das Zirkulationssystem (4,23,30) zeigt sich in dem gegenüber der A.renalis erhöhten NH_3 -Spiegel in der V.renalis (30, 33).

Owen u. Mit. (35,36) konnten nachweisen, daß die Ammoniakproduktion durch die Niere relativ konstant ist, daß aber die in die V.renalis abgegebene Ammoniakmenge umgekehrt proportional zu der Menge ist, die in den Urin ausgeschieden wird.

Eine vermehrte Produktion von Ammoniak in der Niere kann nach den bisher vorliegenden Untersuchungen nur über eine Steigerung der oxydativen Desaminierung entstehen (23, 29,35,51). Nach Krebs (23) kann die menschliche Niere mit einem durchschnittlichen Trockengewicht von 60 g maximal 230 mg Ammoniak in der Stunde bilden, normalerweise produziert sie aber nur 10-40 mg/h.

Beim chronischen Cor pulmonale kann es einmal über die respiratorische Insuffizienz (38), zum anderen über die Stauung im Kreislauf zu einer Nierenschädigung kommen. Bei 20 Patienten mit chronischem Cor pulmonale konnte nur in 3 Fällen eine Stauungsniere festgestellt werden (darunter 1 Fall mit fraglicher Nierenschädigung) (Tab.4). Diese 3 Patienten hatten einen Blutammoniakspiegel von durchschnittlich 193,1 $\gamma\%$, während der Mittelwert der 17 anderen bei 175,1 $\gamma\%$ lag. Der Unterschied zwischen beiden Mittelwerten ist nicht signifikant ($p>0,20$) (Tab. 11). Es muß berücksichtigt werden, daß bei den 3 Patienten mit einer Stauungsniere gleichzeitig eine Leberstauung und eine Ateminsuffizienz vorhanden waren (Tab. 4). Nach Perret (38) ist die Niereninsuffizienz infolge einer respiratorischen Störung offensichtlich nur funktioneller Natur, da sie nach Behebung der Ateminsuffizienz nicht mehr nachweisbar ist. Dafür spricht auch der Befund bei

Patient 18: mit Besserung des klinischen Befindens war eine vorher bestehende Niereninsuffizienz leberchemisch nicht mehr festzustellen (Tab. 2 u. 3). Die Blutammoniakwerte blieben aber nach Behandlung trotz intakter Nierenfunktionen erhöht. Dieser Befund spricht gegen eine gesteuerte Produktion von Ammoniak in einer durch respiratorische Insuffizienz geschädigten Niere.

Auf Grund der Stauung kann allerdings auch eine Schädigung der ammoniakbildenden Tubuluszellen entstehen. Das kann aber nicht - wie früher diskutiert - zu einem verstärkten Aminosäureabbau und dadurch zu einer vermehrten Ammoniakbildung führen, sondern nur zu einer Störung im Ausscheidungsmechanismus des NH_3 .

Die erhöhte Ammoniakkonzentration beim chronischen Cor pulmonale kann danach nicht durch eine Überproduktion von Ammoniak in der Niere erklärt werden.

Die Auswirkungen eines chronischen Cor pulmonale auf den Verdauungstrakt sind noch nicht genügend geklärt, wenn z. B. auch eine Häufung von Gastroduodenalulcera bei chronischen Lungenerkrankungen bekannt ist (38). Tagesverlaufkurven des NH_3 -N-Spiegels im Blut von zwei Patienten mit chronischem Cor pulmonale zeigt die Abbildung 4. Da praktisch alle Bakterienspezies im Intestinaltrakt, sowohl normalerweise als auch bei pathologischen Prozessen vorkommende, die mit der Nahrung aufgenommenen Amino-

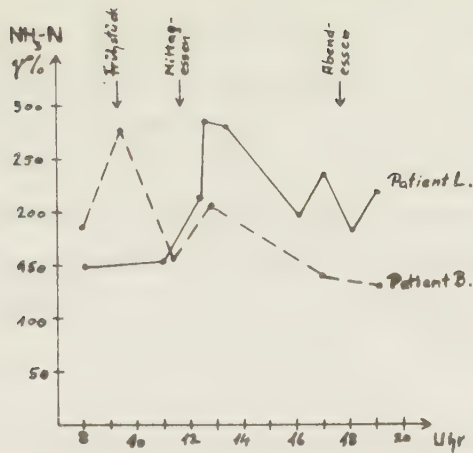


Abb. 4: Tagesverlaufkurven von $\text{NH}_3\text{-N}$ im Venenblut bei 2 Patienten mit chron. Cor pulmonale in Abhängigkeit von den Mahlzeiten (Pat. L. ohne Frühstück)

säuren, Aminosucker, Peptone, Purin- und Pyrimidinderivate unter Ammoniakbildung zersetzen (20,30), ist ein Anstieg des Blutammoniakspiegels nach Nahrungsaufnahme verständlich.

Ein direkter Einfluß des chronischen Cor pulmonale auf den Verdauungstrakt kann durch die Stauung und durch die Hypoxie zustande kommen. Eine vermehrte Resorption des im Darmlumen durch bakteriellen Abbau der erwähnten Substanzen entstandenen Ammoniaks ist wegen der unter diesen Bedingungen resultierenden Funktionsstörung der Darmwandzellen nicht zu erwarten.

Eine vermehrte Harnstoffdiffusion in den Magen-Darm-Kanal unter Stauungsbedingungen, die als Ursache der

beim chronischen Cor pulmonale vorhandenen Hyperammonämie in Betracht gezogen werden muß, wurde diskutiert (20), eine Ammoniakbildung aus Harnstoff konnte aber nicht nachgewiesen werden (14).

Dem Intestinaltrakt wird demnach für die Ammoniakvermehrung im Blut beim chronischen Cor pulmonale keine Bedeutung zukommen.

Eine vermehrte NH_3 -Bildung kann weder in den Körperzellen noch in der Niere oder im Intestinaltrakt bei Rechtsherzhypertrophie auftreten. Für die beim chronischen Cor pulmonale auftretende Hyperammonämie kann also nicht eine Überproduktion von Ammoniak verantwortlich gemacht werden.

Neben der gestelgerten Produktion von NH_3 kommt als zweiter Mechanismus, der zu der Ammoniakvermehrung beim chronischen Cor pulmonale führen kann, eine Störung der Ammoniakentgiftung bzw. -exkretion in der Lunge, in der Niere, in der Leber und in den peripheren Organen in Frage.

Eine Beteiligung der Lunge an der Ammoniakausscheidung bei Hunden haben Jacquez, Poppell u. Jeltsch (22) nachgewiesen, Robin et al. (43) konnten - ebenfalls bei Hunden - einen Anstieg der NH_3 -Konzentration in der Ausatemungsluft nach intravenöser Gabe von Ammoniumacetat

feststellen. Beide Untersuchungsgruppen haben eine direkte Abhängigkeit zwischen arterieller Ammoniakkonzentration und der NH_3 -Spannung in der Alveolarluft gefunden.

Außerdem wurde nachgewiesen, daß NH_3 -Infusionen bei Hunden einen stärker alkalischen pH und einen Abfall der CO_2 -Spannung im Blut hervorruft (42) und daß bei leberkranken Patienten willkürliche Hyperventilation mit folgender respiratorischer Alkalose zu einer Erhöhung der arteriellen NH_3 -Konzentration führt (4) auf Grund einer Verschiebung des Dissoziationsgleichgewichtes.

Wenn vorausgesetzt wird, daß die Ammoniakkonzentration in der Alveolarluft von der Gleichgewichtseinstellung des freien NH_3 zwischen Blut und Alveolarluft (22,43) abhängt, so wird die Ammoniakausscheidung durch die Lunge bei höheren arteriellen Konzentrationen des Gases entsprechend höher sein, jedoch in einem bestimmten Verhältnis bleiben. Es muß allerdings berücksichtigt werden, daß z. B. bei Lungenfibrose die Diffusion von Gasen zwischen Blut und Alveolarluft erschwert ist (21, 38), so daß eine Erhöhung des Ammoniakspiegels im Blut entstehen kann. Diffuse Lungenfibrose wurde bei den Patienten 7, 10 und 12 diagnostiziert, es konnte aber keine stärkere Ammoniakvermehrung gegenüber den anderen Patienten mit chronischem Cor pulmonale festgestellt werden, die auf eine größere Bedeutung der pulmonalen Diffusionsstörungen für die Ammoniakausscheidung schließen läßt.

Bei chronischer respiratorischer Insuffizienz, wie sie bei den Patienten mit chronischem Cor pulmonale vorliegt, kommt es über einen Anstieg der CO_2 -Spannung im Blut zu einer respiratorischen Acidose (vgl. Tab. 4 u. 5) (21,38).

Den oben erwähnten Untersuchungen (4,42 u. 50) zufolge ist eine Erhöhung des Ammoniakspiegels nicht bei respiratorischer Acidose zu erwarten, sondern bei respiratorischer Alkalose - wie sie aber bei keinem der Patienten nachgewiesen werden konnte -, jedoch lag bei 9 Kranken mit Rechtsherzüberlastung eine respiratorische Acidose mit erhöhter Ammoniakkonzentration im Blut vor (vgl. Tab. 1 u. 5). Lawrence et al. (26) haben einen erhöhten Blutammoniakspiegel bei respiratorischer Acidose und einen Abfall der NH_3 -Konzentration bei respiratorischer Alkalose bei Hunden mit portokavalen Shunt gefunden, so daß bei chronischem Cor pulmonale die Leberfunktion von größerer Bedeutung für die Ammoniakvermehrung zu sein scheint als die Atmungsmechanismen.

Eine Verminderung der renalen Ammoniakausscheidung mit dem Urin muß bei gleichbleibender NH_3 -Produktion in der Niere zu einer Erhöhung der Ammoniakkonzentration in der V. renalis führen (4,23,30,35,36). Im alkalischen Urin findet praktisch keine Ammoniumionen-Ausscheidung statt, während im sauren Harn eine recht große Menge NH_4^+ nachweisbar ist (41); bei acidotischer Stoffwechsellage steigt die Ammoniakausscheidung im Harn an, bei Alkalose sinkt sie (35,36), so daß bei chronischer respiratorischer Insuffizienz mit respiratorischer Acidose ein Abfall der NH_3 -Konzentration im Blut auf Grund eines Anstiegs der Ausscheidung im sauren Urin erwartet werden kann, nicht aber eine Vermehrung der Ammoniakmenge im Blut.

Über einen Mangel an Ammoniumionen bei einer Funktionsstörung der Niere kommt es zur Ausscheidung von Säuren als Natriumsalze, da das Ammoniak normalerweise zur Exkretion überschüssiger, nicht flüchtiger Säuren dient (23). Bei Ammoniakmangel in der Niere kann sich ein Alkalidefizit im Organismus entwickeln, dem eine - metabolische - Acidose folgt (23,41). Mit der darauf kompensatorisch folgenden Ausscheidung eines stärker sauren Urins gehen Ammoniumionen verloren (41), so daß eine Hyperammonämie auf Grund einer metabolischen Acidose nicht entstehen kann.

Eine Erhöhung des Blutammoniakspegels unter den Bedingungen einer metabolischen Acidose, die bei 1 Patienten mit chronischem Cor pulmonale und bei 2 weiteren in Verbindung mit einer respiratorischen Acidose gefunden wurde (Tab. 5), haben dagegen Lawrence et al. (26) bei Hunden mit Eck'scher Fistel festgestellt. Bei 20 Patienten mit chronischem Cor pulmonale konnte nur in 3 Fällen eine Stauungsniere mit Niereninsuffizienz diagnostiziert werden (Tab. 4), ohne daß eine pH-Änderung des Urins einen Einfluß auf die vorhandene Hyperammonämie erkennen ließ (Pat. 18, Tab. 3) bzw. eine Behebung der Niereninsuffizienz einen NH_3 -Abfall im Blut hervorgerufen hat (Pat. 18, Tab. 2 u. 3).

Den eigenen Befunden und den Ergebnissen von Lawrence et al. (26) nach ist für die Hyperammonämie beim chronischen Cor pulmonale nicht eine Ausscheidungsinsuffizienz der Niere entscheidend, sondern eine Umgehung des Leberkreislaufs.

Durch die Untersuchung bei 22 Patienten mit chronischem Cor pulmonale ließen sich die in Tabelle 2 zusammengefaßten Leberfunktionsproben und -enzymwerte feststellen: SGOT, SGPT und alkalische Phosphatase zeigten zwar nur einen akuten Zellzerfall im Organismus an (48), da jedoch bei den Kranken mit erhöhtem Serumspiegel der Transaminasen keine Zeichen eines nicht leberbedingten Zellzerfalls nachweisbar waren (nur bei Patient 18 lag ein chronisches Cor pulmonale mit Bronchopneumonie vor), kann die Erhöhung von SGOT, SGPT und alkalischer Phosphatase im Serum als leberbedingt angesehen werden.

Die Bromsulfaleinretention war bei 9 Bestimmungen in nur 2 Fällen normal, doch waren bei diesen beiden Erkrankten andere Leberuntersuchungen pathologisch und zwar: bei Patient 11 der Thymoltrübungstest und die alkalische Phosphatase, bei Patient 19 waren nur die SGOT und die SGPT erhöht. Der letztere zeigte eine Ammoniakvermehrung von nur 143,5 $\gamma\%$ $\text{NH}_3\text{-N}$.

Auf Grund dieser Laborbefunde konnte bei 12 von 20 Patienten eine Stauungsleber festgestellt werden (Tab. 4).

Die venöse Ammoniakkonzentration bei den Patienten mit chronischem Cor pulmonale, die eine Stauungsleber aufwiesen, liegt bei 176,9 $\gamma\%$ $\text{NH}_3\text{-N}$ (n=12) (Tab. 4), ist aber gegenüber dem Mittelwert aller Untersuchten (M=179,5 $\gamma\%$ $\text{NH}_3\text{-N}$) nicht signifikant unterschiedlich ($p < 0,4$). Auffällig ist aber, daß bei 4/5 der Kranken mit Rechts Herzüberlastung pathologische Leberwerte vorhanden waren (Tab. 2). Gegenüber den venösen Ammoniakkonzentrationen der 4 Patienten mit normaler Leberfunktion (M=157,2 $\gamma\%$ $\text{NH}_3\text{-N}$) ist die Ammoniakmenge der 16 anderen Erkrankten

(M=182,8 $\gamma\%$) leicht signifikant erhöht ($p<0,05$).

Während Evans et al. (18) und Losowsky (28) direkte Beziehungen zwischen dem Grad der Herzerkrankung und der Leberfunktion fanden - gemessen an der Bromsulfoalelnretention - konnte zwischen dieser Leberfunktionsprobe und der $\text{NH}_3\text{-N}$ -Erhöhung bei den Patienten mit einem chronischen Cor pulmonale keine Parallelität festgestellt werden (vgl. Tab. 2, Pat. 11 u. 16).

Einen weiteren Hinweis auf die Bedeutung der Leberfunktion für die Ammoniakkonzentration im Blut gibt Abbildung 5: unter Gabe von zwei Ampullen Rocmaline per os vor dem Essen sinkt

der Ammoniakspiegel
Im Vergleich zur Tagesverlaufkurve ohne dieses Medikament bei einem Patienten mit schwerem Cor pulmonale. Rocmaline liefert das bei Lebererkrankungen zur Ammoniakentgiftung nicht ausreichend gebildete Arginin nach und regt dadurch den Krebs-

Henseleit-Zyklus

an (34).

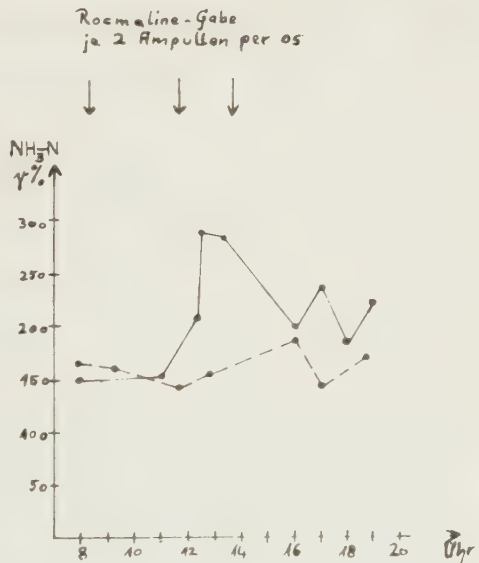


Abb. 5: Tagesverlaufkurven des venösen Blutammoniakspiegels bei einem Patienten mit chron. Cor pulmonale ohne (—) und mit (---) Gabe von Rocmaline.

Kowalewski (34a) konnte bei Ratten, deren Leber durch Gabe von Ethionin - einem Methionin-Antagonisten - geschädigt war, eine deutliche Ammoniakvermehrung im Blut feststellen. Bei chronischer respiratorischer Insuffizienz fanden Conti et al. (38a) normale Leberwerte im Blut, während histologisch eine Leberzellverfettung und elektronenmikroskopisch eine interstitielle Kollagenvermehrung nachweisbar war.

Bei Kranken mit chronischem Cor pulmonale spielt eine Störung der Leberfunktion eine wichtige Rolle für die Ammoniakverhöhung im Blut, ohne daß sich aber eine direkte Beziehung zwischen dem Grad der Dysfunktion der Leber und der Höhe des Ammoniakspiegels feststellen ließ.

Als "periphere Organe" werden in dieser Arbeit die Muskulatur und das Gehirn bezeichnet. Den Ammoniakstoffwechsel der Muskulatur haben Embden u. Mit. (14-17) untersucht, und die Beziehungen zwischen Coma hepaticum und Hyperammonämie wurden schon diskutiert (2,3,6,30,47).

Eine Ammoniakaufnahme des ruhenden Muskels von 40% des arteriell angelieferten NH_3 und von 20% im Gehirn beschreiben Bessman u. Bradley (6); andere Untersucher fanden Abhängigkeiten der Muskel- und Gehirnkonzentrationen an Ammoniak vom Blut-pH (4,47) und von der Höhe des im Kreislauf vorhandenen NH_3 (2).

Interessant für die Untersuchungen bei chronischem Cor pulmonale sind die Konzentrationsverhältnisse von NH_3 in Muskel und Gehirn bei Änderung des Blut-pH (auf die Bedeutung der Muskelarbeit wird später einge-

gangen): während metabolischer und respiratorischer Alkalose steigt die Muskel- und Gehirnkonzentration auf das Zwei- bis Dreifache (4,47); bei metabolischer und respiratorischer Acidose bleibt sie gleich oder sinkt etwas (47). Beim chronischen Cor pulmonale besteht oft eine respiratorische Acidose, die nach den Befunden von Stabenau et al. (47) keine deutliche Änderung der NH_3 -Konzentration und der avD_{NH_3} in diesen Geweben hervorruft. Eine mögliche metabolische Alkalose als renaler Kompensationsmechanismus durch Bicarbonat-Retention (38,41) bewirkt dieser Untersuchung nach eine größere Muskel- und Gehirnkonzentration und eine höhere avD_{NH_3} .

Die Erhöhung des Blutammoniakspiegels bei chronischem Cor pulmonale kann danach nicht auf eine verminderte Aufnahme und Verstoffwechslung in Muskulatur und im Gehirn zurückgeführt werden.

Wie früher diskutiert, kann die NH_3 -Vermehrung auch nicht verursacht werden durch eine Störung im Ausscheidungsmechanismus für Ammoniak in der Niere oder der Lunge.

Entscheidend für die Hyperammonämie beim chronischen Cor pulmonale ist die Störung der Entgiftung von freiem Ammoniak in der Leber; die Beeinträchtigung der Harnstoffbildung im Harnstoffzyklus auf Grund einer Schädigung der Leberzellen unter den Bedingungen des Cor pulmonale, möglicherweise aber auch die Umgehung der Leber durch Eröffnung portokavaler Shunts.

Die erhöhte Konzentration von Ammoniak im Blut nach Muskularbeit ist oft nachgewiesen und untersucht worden (1,14-17,37,39,44), so daß der Gedanke nahelegt, die vermehrte Betätigung der auxilliären Atemmuskulatur bei vielen Kranken mit chronischem Cor pulmonale als Ursprung der erhöhten Ammoniakmenge anzusehen. Da die bisherigen Werte unter Ruhebedingungen bestimmt wurden, sollte die Reaktion des Blutammoniakspegels der Patienten mit chronischem Cor pulmonale auf Belastung am Fahrradergometer untersucht werden.

Während bei Normalpersonen nach Arbeitsbelastung keine signifikante Steigerung der Ammoniakkonzentration im Venenblut gefunden wurde (Tab. 7), konnte bei 2 Patienten mit chronischem Cor pulmonale eine Vermehrung des Ammoniaks nach Muskeltätigkeit nachgewiesen werden (Tab. 6); dagegen fiel die NH_3 -Konzentration bei 2 anderen Erkrankten (Tab. 6):

bei Patient 5 (schwere chronische Emphysebronchitis mit Cor pulmonale) ist eine Erklärung des Abfalls der NH_3 -Konzentration durch die deutliche pH-Senkung nach Belastung möglich: der pH-Gradient zwischen extra- und intrazellulärem pH erhöht sich durch die intrazelluläre Acidose nach Muskularbeit, was einen verstärkten Einstrom von Ammoniak in die Muskelzelle bewirkt (26).

bei Patient 7 - mit schwerer obstruktiver Ventilations- und Verteilungsstörung bei interstitieller Lungenfibrose und Cor pulmonale - dagegen kam es nach Arbeit zu einer leichten pH-Erhöhung und zu einem Abfall der aktuellen CO_2 -Spannung von 55,2 mmHg auf 49,0 mmHg, was den Be-

funden bei Hunden mit Eck'scher Fistel unter hyperventilatorisch bedingter respiratorischer Alkalose ebenso entspricht, wie die Ergebnisse bei Patient 5 mit den Untersuchungen bei Hunden mit portokavalen Shunt übereinstimmen (26).

Nach Muskelbelastung blieb der Säure-Basen-Haushalt bei Patient 10 praktisch konstant ($\text{pH}: 7,33 \rightarrow 7,325$; aktuelles $\text{pCO}_2: 56,3 \text{ mmHg} \rightarrow 57,0 \text{ mmHg}$), trotzdem erhöhte sich der Ammoniakgehalt des Venenblutes von $117,6 \gamma\%$ auf $140,0 \gamma\%$ $\text{NH}_3\text{-N}$. Dieser Kranke zeigte zwar röntgenologisch eine deutliche Lungenfibrose, klinisch waren aber nur leichte Zeichen einer Rechtsherzbelastung nachzuweisen. Pathologisch waren hier von den Leberwerten die Thymolprobe und die Bromthaleinretention (Tab. 2).

Eine Lungenfibrose ohne stärkere Stauungserscheinungen zeigte Patient 12, bei dem der pH nach Muskelarbeit von 7,40 auf 7,36 abfiel (Tab. 4 u. 6).

Der Ammoniakanstieg der letzteren 2 Patienten entspricht etwa dem der Normalpersonen (Tab. 7).

Eine vermehrte Produktion von Ammoniak in der stark betätigten auxiliären Atemmuskulatur bei Patienten mit chronischem Cor pulmonale kommt diesen Untersuchungen nach nicht in Frage, da gerade die beiden schweren Fälle von Cor pulmonale nach zusätzlicher Muskelbelastung mit folgender Anstrengungsdyspnoe und entsprechender, sichtbarer Betätigung der Atemhilfsmuskulatur keine höheren Ammoniakwerte gegenüber den Werten ohne Belastung aufwiesen.

Eine verstärkte Bildung von Ammoniak im menschlichen Organismus unter den Bedingungen eines chronischen Cor pulmonale kann weder in den Körperzellen, noch in der Niere, im Intestinaltrakt oder in der Muskulatur zustande kommen. Ebenso wenig wie eine Überproduktion von NH_3 kann eine Verminderung der Ausscheidung durch die Niere oder die Lunge für die beim chronischen Cor pulmonale auftretende Hyperammonlämie verantwortlich gemacht werden, noch kann eine verminderte Aufnahme von Ammoniak durch die Muskulatur oder das Gehirn zu der Konzentrationserhöhung von Ammoniak im Blut führen.

Als Mechanismus zur Entstehung der Hyperammonlämie beim chronischen Cor pulmonale muß eine Störung der Entgiftung in der Leber angenommen werden: eine Schädigung der Leberzellen auf Grund des Sauerstoffmangels und der Stauung im Kreislauf mit folgender Beeinträchtigung der Harnstoffsynthese aus Ammoniak.

Zusammenfassung

Es wurde ein Überblick über den physiologischen Stoffwechsel des Ammoniaks im menschlichen Organismus gegeben unter Berücksichtigung der Organe, die für die NH_3 -Bildung und -Ausscheidung verantwortlich sind.

Bei 22 Patienten mit chronischem Cor pulmonale wurde die Ammoniakkonzentration im Venenblut bestimmt und eine Reihe chemischer Untersuchungen im Urin und im Blut durchgeführt, um eine durch die chronische Rechtsherzüberlastung

bedingte Schädigung der zur Ammoniakbildung, -ausscheidung oder -entgiftung befähigten Organe festzustellen.

Die beim chronischen Cor pulmonale auftretende signifikante Erhöhung der Ammoniakkonzentration im Venenblut wurde auf eine Leberfunktionsstörung in Bezug auf die NH_3 -Entgiftung im Krebs-Henseleit-Zyklus zurückgeführt, da 4/5 der Patienten pathologische Leberwerte aufwiesen. Eine vermehrte Bildung von NH_3 oder eine verminderte Ausscheidung des Ammoniaks kam für die Hyperammonämie beim chronischen Cor pulmonale nicht in Frage. Arbeitsbelastung bei 4 Patienten zeigte, daß die Ammoniakbildung in der auxilliären Atemmuskulatur keine Rolle für die Ammoniakvermehrung im Blut bei Rechtsherzüberlastung spielt.

Literatur

- 1) Allen, S.I; Conn, H.O:
Observations on the effect of exercise
on blood ammonia concentration in man
Yale J. Biol. Med. 33:133, 1960
- 2) Artz, C.P; Stanley, T.V; Eure, W.R; Langford, H.G;
Snavely J.R:
Inflow and outflow changes in ammonia con-
centration of liver, muscle, and brain
Surg., 44:22, 1958
- 3) Behrens, W:
Methodische und klinische Untersuchungen
über den Ammoniakstoffwechsel bei Gesunden
und Leberkranken unter besonderer Berück-
sichtigung des Gehirns
Inaugural Diss., München 1963, II. Med.-
Klinik
- 4) Berry, J.N; Owen, E.E; Flanagan, J.F; Tyor, M.P;
Durham:
The effect of acute hyperventilation on the
blood ammonia concentration of patients with
liver disease. (The relative role of the
kidney, liver, and extremity)
J. Lab. Clin. Med. 55:849, 1960
- 5) Bessman, A.N; Evans, J.M:
The blood ammonia in congestive heart failure
Am. Heart J. 50/11:715, 1955
- 6) Bessman, S.P., Bradley, J.E:
Uptake of ammonia by muscle
New Engle J. Med. 253:1143, 1955
- 7) Conn, H.O:
Ammonia tolerance in liver disease
J. Lab. Clin. Med. 55:855, 1960
- 8) Conway, E.J; Byrne, A:
An absorption apparatus for the microdeter-
mination of certain volatile substances
I: The microdetermination of ammonia
Biochem. J. 27:419, 1933
- 9) Conway, E.J; Byrne, A:
An absorption apparatus for the microdeter-
mination of certain volatile substances
II: The determination of urea and ammonia
Biochem. J. 27:430, 1933
- 10) Conway, E.J; Byrne, A:
An absorption apparatus for the microdeter-
mination of certain volatile substances
The blood ammonia with observations on normal
human blood
Biochem. J. 29 (11):2755, 1935

- 11) Dienst, S.G; Morris, B:
Plasma ammonia determination by ion exchange
J. Lab. Clin. Med. 64:495, 1964
- 12) Doll, E:
Die Klinik des Cor pulmonale
Vortrag in Kassel am 3.12.66; herausgegeben
in "Fortbildungsveranstaltung der Landesärzter-
kammer Kassel", 1966
- 13) Dutton, R; Jr; Nicholas, W; Fisher, C.F; Renzetti, A.D.
Jr:
Blood ammonia in pulmonary emphysema
Clin. Res. Proc. 6:316, 1958
- 14) Embden, G; Riebeling, C; Selters, G.E:
Über die Bedeutung der Adenylsäure für die
Muskeifunktion
2. Mittellig: Desaminierung der Adenylsäure
durch Muskelbrei und die Ammoniakbildung bei
der Muskelkontraktion
Ztschr. Physiol. Che. 179:149, 1928
- 15) Embden, G; Wassermeyer, H:
Über die Bedeutung der Adenylsäure für die
Muskeifunktion
3. Mittellig: Das Verhalten der Ammoniakbil-
dung bei der Muskularbeit unter verschiedenen
biologischen Bedingungen
Ztschr. Physiol. Che. 179:161, 1928
- 16) Embden, G; Carstensen, M; Schumacher, H:
Über die Bedeutung der Adenylsäure für die
Muskeifunktion
4. Mittellig: Spaltung und Wiederaufbau der
ammoniakbildenden Substanzen bei der Muskel-
tätigkeit
Ztschr. Physiol. Che. 179:186, 1928
- 17) Embden, G; Wassermeyer, H;
Über die Bedeutung der Adenylsäure für die
Muskeifunktion
5. Mittellig: Die Quelle des bei der Kontrak-
tion gebildeten Ammoniaks
Ztschr. Physiol. Che. 179:226, 1928
- 18) Evans, J.M; Zimmermann, H.J; Wilmer, J.G; Thomas, L.J;
Ethrledge, C.B:
Altered liver function of chronic congestive
heart failure
Am J. Med. 13:704, 1952
- 19) Gros, H:
Die Therapie des Leberkomas
Therapiewoche 14, 18:948, 1964
- 20) Haefely, W; Hürlimann, A; Staub, H:
Zur Pathophysiologie des Ammoniakstoffwech-
sels. Bedeutung der Ureasewirkung im intesti-
naltrakt für die Hyperammonämie bei porto-
kavalen Shunt
Med. Klin. 17:696, 1962 (1)

- 21) Hegglin, R:
Differentialdiagnose Innerer Krankheiten
Thieme Verlag Stuttgart, 11. Auflage
- 22) Jaquez, J.A; Poppell, J.W; Jeltsch, R:
Partial pressure of ammonia in alveolar air
Sc. 129:269, 1959
- 23) Krebs, H.A:
Untersuchungen über den Stoffwechsel der
Aminosäuren im Tierkörper
Hoppe-Seylers Ztschr. Physiol. Che. 217:191,
1933
- 24) Krebs, H.A; Henseleit, K:
Untersuchung über die Harnstoffbildung im
Tierkörper
Ztschr. Physiol. Che. 210:33, 1932
- 25) Lauer, R:
Die Bestimmung des Blutammoniak
Inaugural Diss. Gießen 1969
- 26) Lawrence, W; Jr; Jaquez, J.A; Dienst, S.G; Poppell,
J.W; Randall, H.T; Roberts, K.E:
The effect of changes in blood pH on the
plasma total ammonia level
Surg. 42:50, 1957
- 27) Löffler, W:
Desaminierung und Harnstoffbildung im Tier-
körper
Biochem. Ztschr. 85:230, 1918
- 28) Losowsky, M.S; Ikram, H; Snow, H.M; Hargreave, F.E;
Nixon, P.O:
Liver function in advanced heart disease
Brit. Heart J. 27:578, 1965
- 29) Lotspeich, W.D; Pitts, R.F:
The role of amino-acids in renal tubular
secretion of ammonia
J. Biol. Che. 168:611, 1947
- 30) McDermott, W.V; Jr; Adams, R.D; Riddell, A.D:
Ammonia metabolism in man
Ann. Surg. 140:539, 1954
- 31) Müller-Beissenhirtz, W:
Eine einfache Methode zur Bestimmung des
Blutammoniaks
Ztschr. anal. Che. 212:145, 1965
- 32) Müller-Beissenhirtz, W; Keller, H:
Zur Bestimmung des Blutammoniaks
Klin. Wschr. 43:43, 1965

- 33) Nash, T.P; Benedikt, S.R:
The ammonia content of blood and its bearing on the mechanism of acid neutralisation in the animal organism
J. Biol. Chem. 48:463, 1921
- 34) Nordmann, R:
Zur Therapie der Hyperammonämie
Anaesthesiologie u. Wiederbelebung 13:107, 1966
- 34a) Kowalewski, K:
Blood ammonia in rats with experimental liver damage
Gastr. Entz. 103:29, 1965
- 35) Owen, E.E; Tyor, M.P; Flanagan, J.F; Berry, J.N:
The kidney as a source of blood ammonia in patients with liver disease: the effect of Acetazolamide
J. Clin. Invest. 39:288, 1960
- 36) Owen, E.E; Tyor, M.P; Flanagan, J.F; Berry, J.N:
The kidney as a source of blood ammonia in patients with liver disease: the effect of Chlorothiazide
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 102:696, 1959
- 37) Parnas, J.K; Mozolowski, W; Lewinski, W:
Über den Ammoniakgehalt und die Ammoniakbildung im Blute
IX. Mittellg: Der Zusammenhang des Blut-ammoniaks mit der Muskelarbeit
Biochem. Ztschr. 188:15, 1927
- 38) Perret, Cl:
Die respiratorische Insuffizienz
Documenta Gelgy, Acta clinica Nr. 6, Basel 1966
- 38a) Conti, F; Pelosi, G; Martini, M; Graco, O:
Studio clinico morfologico del fegato nel corso dell'insufficienza respiratoria cronica
Fegato 14:477, 1968
- 39) Perret, Cl; Montani, S; Magnenet, P:
Hyperammonämie de l'insuffisance respiratoire
Helv. Med. Acta 4/5:506, 1964
- 40) Potvin, P; Rappaport, A.M; Scott, J.W:
Some basic observations on ammonia metabolism of the liver
The role of hepatic blood flow
Clin. Sc. 21:59, 1961
- 41) Rapoport, S.M:
Medizinische Biochemie
VEB Verlag Volk u. Gesundheit, Berlin 1964, 2. Auflage

- 42) Roberts, K.E; Thompson III, F.G; Poppell, J.W;
Vanamee, P:
Respiratory alkalosis accompanying ammonium toxicity
J. Appl. Phys. 9:367, 1956
- 43) Robin, E.D; Travis, D.M; Bromberg, P.A; Forkner, C.E;
Tyler, J.M:
Ammonia excretion by mammalian lung
Sc. 129:270, 1959
- 44) Schwartz, A.E; Lawrence, W; Jr; Roberts, K.E:
Elevation of peripheral blood ammonia following muscular exercise
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 98:548, 1958
- 45) Seligson, D; Hirahara, K:
The measurement of ammonia in whole blood, erythrocytes, and plasma
J. Lab. Clin. Med. 49:962, 1957
- 46) Seligson, D; Seligson, H:
A microdiffusion method for the determination of nitrogen liberated as ammonia
J. Lab. Clin. Med. 38:324, 1951
- 47) Stabenau, J.R; Warren, K.S; Rall, D.P:
The role of pH-gradient in the distribution of ammonia between blood and cerebrospinal fluid, brain, and muscle
J. Clin. Invest. 38:373, 1959
- 48) Stich, W:
Enzymdiagnostik der Leberkrankheiten
Internist 3:15, 1962
- 49) Strehler, E; Haas, J; Rupp, F:
Verschiedener Ammoniakgehalt von Venenblut und Fingerblut
Biochem. Ztschr. 314:224, 1943
- 50) Strehler, E; Haas, J; Rupp, F:
Der Einfluß von CO_2 auf den Ammoniakgehalt des Blutes in vitro
Biochem. Ztschr. 313:170, 1942
- 51) Van Slyke, D.D; Philipps, R.A; Hamilton, P.B; Archibald, R.M; Futcher, P.H; Hiller, A:
Glutamine as a source material of urinary ammonia
J. Biol. Chem. 150:481, 1943
- 52) Weiler, H:
Die Verwendung der Berthelotschen Reaktion auf Ammoniak in der klinischen Chemie
Teil I: Untersuchung der Reaktion und ihrer Empfindlichkeit
Röntgen- und Laboratoriumspraxis 5:L 77, 1962

53) Weller, H:

Die Verwendung der Berthelotschen Reaktion
auf Ammoniak in der klinischen Chemie
Teil II: Die praktische Anwendung der Reaktion zur Bestimmung von Harnstoff, Reststickstoff, Gesamtstickstoff und Ammoniak
Röntgen- u. Laboratoriumspraxis 8:L 142, 1962

54) Zimmermann, H.J; Korn, R.J; Weinstein, H.G:

Observations on the source of elevated
plasma ammonia levels in hepatic insufficiency
Am. J. Med. Sc. 231:177, 1956

Herrn Professor Dr. H.-A. Kühn danke ich für die Überlassung des Themas und für die Möglichkeit, die experimentellen Arbeiten in einem der Klinik-labors durchführen zu dürfen.

Herrn Privat-Dozent Dr. H. Liehr, der mir bei allen auftauchenden Fragen hilfreich zur Verfügung gestanden hat, möchte ich dafür herzlich danken.

Mein Dank gilt ebenfalls den Ärzten der Medizinischen Klinik Giessen, die mir bei der Auswahl der Patienten behilflich waren.

LEBENS LAUF

Am 19. 12. 1942 wurde ich als drittes Kind des Ober-medizinalrates Dr. Wilhelm Aurin und seiner Ehefrau Martha, geb. Vellmer, in Aussig/Sudetenland, geboren. 1945 wurden wir aus dem Sudetenland ausgewiesen und flüchteten nach Kassel, dem Heimatort meiner Eltern.

In Niedervellmar, Landkreis Kassel, wo ich später die Volksschule besuchte, konnte mein Vater 1946 die Praxis eines praktischen Arztes übernehmen.

1953 bestand ich die Aufnahmeprüfung am Realgymnasium Wesertor in Kassel, der späteren Goetheschule, wo ich 1963 das Abitur ablegte.

Mein Medizinstudium absolvierte ich in Gießen, wo ich am 12. 7. 1969 die Ärztliche Prüfung bestanden habe.

